1932
Lane Medical Library

Über blutdrucksteigernde Mittel

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

August Hien

aus Zweibrücken

Gießen 1932

Druck von Richard Glagow, Gießen, Bleichstraße 7

Über blutdrucksteigernde Mittel

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

August Hien

aus Zweibrücken

Gießen 1932

Druck von Richard Glagow, Gießen, Bleichstraße 7

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.
Referent: Prof. Dr. Woenckhaus.

Dem Andenken meiner
Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0081

Die Kreislaufstörungen sind bei den verschiedensten Krankheiten ein das Leben so schwer bedrohendes Ereignis, daß sie das energische Einschreiten des Arztes verlangen. Für unser therapeutisches Handeln ist dabei das Verhalten des Blutdrucks ein bedeutungsvoller Faktor. Er ist von der Herzkraft und der Größe der Widerstände im Gefäßgebiet gegen den Blutabfluß abhängig. Da er die Resultate dieser beiden Komponenten darstellt, muß man ihn durch Herz- und Gefäßmittel beeinflussen können.

Sowohl die klinische Erfahrung wie der pharmakologische Versuch lehrten uns zahlreiche Mittel kennen, mit Hilfe derer wir auf den Blutdruck einwirken können. Die Mehrzahl derselben sind Herz- und Gefäßmittel zugleich. Den meisten Vasomotorenmitteln kommt eine mehr oder weniger deutliche Wirkung auf das Herz zu, ebenso fehlt aber auch vielen Herzmitteln die Wirkung auf die Gefäße nicht (Meyer-Gottlieb).

Substanzen, die den Blutdruck herabsetzen, sind nur wenig bekannt. Größer dagegen ist die Zahl derer mit drucksteigender Wirkung. Hierher gehören unter anderen Digitalis, Strophantin, Kampfer und Adrenalin. Dazu kommen als neuere Mittel das dem Kampfer nahestehende Cardiazol und das dem Adrenalin chemisch verwandte Ephetonin. Die Erfahrung hat aber auch gezeigt, daß wir bei diesen druckerhöhenden Medikamenten eine verschiedenartige Wirkung zu erwarten haben.

Für die Therapie ist es nicht gleichgültig, ob wir durch ein Medikament eine schneller oder langsamer einsetzende, eine kürzer oder länger dauernde und endlich eine schwächere oder stärkere Wirkung erzielen. Bei zahlreichen funktionell wie organisch kranken Männern wurde der Ablauf der Blutdruckkurve nach Injektion von druckerhöhenden Mitteln untersucht.

Der Druck wurde auskultatorisch nach Korotkow mit dem Quecksilbermanometer bestimmt. Es wurde immer an

dem Arm gemessen, an welchem keine Injektion vorgenommen worden war. Auskultiert wurde mit dem Schlauchstethoskop in der Ellenbeuge. Um immer am gleichen Ort hören zu können, wurde die als günstig befundene Stelle mit Farbstift bezeichnet. Wurden bei einem Kranken mehrere Versuche angestellt, so geschah dies immer unter denselben Bedingungen, zu derselben Zeit und an demselben Arm. Um auch die anderen äußeren Umstände einigermaßen gleichmäßig zu gestalten, wurden alle Messungen bei Bettruhe der Patienten vorgenommen. Den Injektionen gingen regelmäßig 4—5 Ablesungen im Abstand von 5 Minuten voraus. Der jeweilige Anfangswert stellt das Mittel der Einzelergebnisse dar. Dann wurde unmittelbar nach der Injektion abgelesen und nun folgte alle 5 Minuten eine Druckmessung meist nur bis zum Ablauf einer Stunde.

Oleum camphoratum forte
1 ccm subkutan.

Kampfer wirkt erregend auf das Vasokonstriktorenzentrum, wie von Wiedemann nachgewiesen werden konnte. Andererseits erregt er auch die motorischen Endapparate des Herzens. Dies ist von einer Reihe Autoren am geschädigten Froschherzen einwandfrei festgestellt worden, und Fröhlich und Pollak haben diese Herzwirkung nur dann vermißt, wenn die experimentelle Schädigung zu weit getrieben worden war. Da jedoch vielfach Bedenken bestehen, am Froschherzen gemachte Beobachtungen auf das Warmblüterherz zu übertragen, lehnt Winterberg auf Grund von Versuchen, die er am ausgeschnittenen wie an dem im natürlichen Kreislauf schlagenden Herzen machte, eine günstige Wirkung auf das Warmblüterherz ab. Gottlieb und Seligmann dagegen halten, gestützt auf Versuche, die sie am durchbluteten Katzenherzen anstellten, an ihrer Auffassung von der günstigen Kampferherzwirkung fest.

Trotz der bisher vorliegenden, nicht eindeutig experimentellen Ergebnisse wird am Krankenbett Kampfer schon lange, und am häufigsten bei akuten Herzstörungen, mit bestem Erfolg als Exitans für den darniederliegenden Kreislauf benutzt.

Bei 40 Patienten, die je 1 ccm Oleum camphoratum forte subkutan injiziert bekamen, wurde der Ablauf der Blutdruckkurve untersucht. Von diesen weisen 24 Steigerungen des systolischen Druckes auf, der diastolische steigt bei 22 Kranken an. Derartige Beobachtungen sind schon zahlreich mitgeteilt, und früher wies Pellacani in einer experimentellen Arbeit auf die drucksteigernde Wirkung des Kampfers hin.

Die Druckerhöhungen setzen nach den Injektionen nicht gleichmäßig und kontinuierlich ein. Bei vielen bleibt sie vollkommen aus. Eine Tatsache, auf die schon Pässler aufmerksam gemacht hat. Denn bei künstlich mit Pneumokokken infizierten Tieren fand er unter anscheinend ganz gleichen Verhältnissen einmal eine gute, das andere Mal keine Wirkung auf den Blutdruck. Er sieht die Ursache in der Schwerlöslichkeit des Kampfers und in der schlechten, unregelmäßigen Resorption durch die Gewebe. Die Kurven zeigen nicht ein gleichmäßiges Ansteigen, ein Verweilen auf einem erhöhten Plateau, dem dann ein Absinken folgt. Es fehlt ihnen das kontinuierliche Moment. „Erhöhte und erniedrigte Werte wechseln mit normalen ab", wie Wiedemann sagt. Auch die Dauer der Drucksteigerung ist bei den einzelnen Patienten sehr verschieden. Bei einigen hält sie bis zu 40 Minuten an.

Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle eingetragen. Die erste Tabelle enthält die Anzahl der Kranken und die Höhe der jeweilig bei ihnen erfolgenden Änderung des systolischen Drucks (Maximaldruck), in der zweiten Tabelle ist das Verhalten des diastolischen Druckes (Minimaldruck) eingetragen. Die in mm Hg angegebenen Zahlen entsprechen stets den maximal erreichten Werten.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
8 Pat. um 5 mm	1 Pat. um 5 mm	5 Patienten
12 „ „ 10 „	10 „ „ 10 „	
2 „ „ 15 „		
2 „ „ 20 „		

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
13 Pat. um 5 mm 8 „ „ 10 „ 1 „ „ 15 „	5 Pat. um 5 mm 1 „ „ 10 „	12 Patienten

Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigen von den 40 untersuchten Patienten nur 4 eine einwandfreie Blutdrucksteigerung. Wenn dieser Prozentsatz etwas gering erscheint, so muß betont werden, daß wir eine Erhöhung nur dann als einwandfrei ansehen wollen, wenn sie mindestens 15 mm Hg beträgt. Dieses Ergebnis stimmt insofern mit den klinischen Erfahrungen überein, welche besagen, daß Kampfer unter normalen Umtsänden keine ausgesprochene Wirkung hat, sich aber bei Lähmungszuständen des Kreislaufs als ein wertvolles druckerhöhendes Mittel erweist (Meyer-Gottlieb). Tatsächlich handelt es sich auch bei 3 von diesen stärker steigenden Kurven um Kranke, bei denen durch eine akute Infektion (Angina, Pyelitis) der Kreislauf mit betroffen war.

Nur bei diesen 4 Kurven läßt sich auch der Ablauf der Erhöhung leicht verfolgen, da die Steigerung so groß ist, daß man deutlich das Einsetzen und das Ende der Kampferwirkung sehen kann. Der Druckanstieg setzt innerhalb 15—25 Minuten ein und hält 30—40 Minuten an. Systolischer und diastolischer Druck gehen in diesen Kurven parallel.

Auch am normalen Kreislauf konnte Joachimoglu eine allerdings sehr geringe Kampferwirkung nachweisen und Junkmann beobachtete in kleinen Konzentrationen am normalen isolierten Froscherzen eine geringe Verbesserung der Leistung. So finden sich außer den oben erwähnten 4 einwandfrei steigenden Kurven noch weitere 20 Fälle, bei denen ebenfalls eine systolische Drucksteigerung nach der Kampferinjektion erfolgte. Doch ist dieselbe allemal nur sehr schwach und oft nur vorübergehend, so daß wir sie nicht ohne weiteres als Folge der Kampferinjektion ansehen können, da ja der Blutdruck schon normalerweise kleineren Schwankungen unterworfen ist. Bei diesen Kranken war auch klinisch keine Schädigung des Kreislaufs nachweisbar.

Oleum camphoratum forte.

2 ccm subkutan.

Nun wurde weiteren 40 Patienten subkutan Kampferöl injiziert, diesmal jedoch 2 ccm.

Die Drucksteigerung setzt nun etwas früher, meist schon nach 10 Minuten und gleichmäßiger ein als nach Injektion von 1 ccm Kampferöl. Die Dauer der Erhöhung hält bis zu 55 Minuten an. Von den Kranken weisen 28 einen systolischen, 27 einen diastolischen Druckanstieg auf. Auch hier gehen Maximal- und Minimaldruck im großen und ganzen parallel.

Die folgende Tabelle, die wie die obige angelegt ist, enthält die genaueren Ergebnisse.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
4 Pat. um 5 mm	2 Pat. um 5 mm	1 Patient
13 „ „ 10 „	6 „ „ 10 „	
10 „ „ 15 „	3 „ „ 15 „	
1 „ „ 20 „		

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
16 Pat. um 5 mm	5 Pat. um 5 mm	5 Patienten
9 „ „ 10 „	3 „ „ 10 „	
2 „ „ 15 „		

Der systolische Druck steigt in 11 Fällen um mehr als 15 mm Hg an. Zu einer Wertung dieses Befundes kommen wir nach der Besprechung der Cardiazolinjektionen zurück.

Cardiazol 1,0 (0,1 g) subkutan.

Cardiazol hat nach Hildebrandt in den Grundzügen die gleichen pharmakologischen Wirkungen wie der Kampfer. Doch hat Cardiazol wesentliche Vorzüge. Sie beruhen auf seiner echten Wasserlöslichkeit, die eine außerordentlich schnelle Resorption bedingt.

40 Patienten bekamen subkutane Injektionen von 1 ccm Cardiazol. Bei 28 Kranken erfolgt systolische Steigerung, die bei dreizehn 15 mm Hg und mehr beträgt. Auffällig ist das Verhalten des Minimaldrucks nach der Injektion. Während beim Kampferöl, wie oben gezeigt ist, der diastolische Druck dem systolischen annähernd parallel läuft, ist nach Einverleibung von Cardiazol ein abweichendes Verhalten zu beobachten.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß bei den 40 Kurven 25 mal eine Senkung des diastolischen Druckes bis zu 15 mm Hg auftritt. Einmal bleibt der Minimaldruck unverändert und nur bei 14 Patienten erfolgt ein mäßiger Druckanstieg. Im Gegensatz zum Kampfer, wo die Amplitude keinerlei Veränderung erleidet, wird sie nach Injektion von Cardiazol vergrößert.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
2 Pat. um 5 mm	3 Pat. um 5 mm	2 Patienten
13 „ „ 10 „	6 „ „ 10 „	
13 „ „ 15 „	1 „ „ 15 „	

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
7 Pat. um 5 mm	6 Pat. um 5 mm	1 Patient
4 „ „ 10 „	16 „ „ 10 „	
3 „ „ 15 „	3 „ „ 15 „	

Vergleichen wir die Ergebnisse, die wir nach Injektion von 1 bezw. 2 ccm Oleum camphoratum forte und 1 ccm Cardiazol erhalten, so gelangen wir zu folgenden Feststellungen:

I. Die Zahl der Patienten, die überhaupt eine, wenn auch noch so kleine systolische Drucksteigerung zeigt, ist bei allen 3 Mitteln ungefähr die gleiche. Auch die Anzahl der Kurven, die eine systolische Senkung zeigen, stimmen überein. Die allgemeine Ansprechbarkeit ist also bei Kampferöl in

Dosen von 1 bezw. 2 ccm und beim Cardiazol die gleiche. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht.

Verhalten des syst. Drucks	Anzahl der Patienten nach Injektion von:		
	1 ccm Ol. camph.	2 ccm Ol. camph.	1 ccm Cardiazol
Steigerung	24	28	28
Senkung	11	11	10
Unbeeinflußt	5	1	2

II. Zu einem anderen Ergebnis gelangen wir, wenn wir nicht das allgemeine Ansprechen der 3 Substanzen vergleichen, sondern nur jene Fälle betrachten, bei denen wir eine einwandfreie Druckerhöhung erhielten.

Nach Gaben von 1 ccm Kampferöl sahen wir nur 4mal eine ausgiebige Steigerung, d. i. $^1/_{10}$ aller Fälle. Nach Injektion von 2 ccm Kampferöl konnten wir dagegen bei $^1/_4$ der Kurven einen erheblichen systolischen Druckanstieg feststellen, und nach Verabfolgung von 1 ccm Cardiazol wiesen schließlich $^1/_3$ der Untersuchten ein beträchtliches Ansteigen des Maximaldruckes auf.

Obwohl die allgemeine Ansprechbarkeit bei den 3 Medikamenten gleich ist, bestehen betr. der Erzielung einer erheblichen Drucksteigerung Abweichungen. Die Möglichkeit, eine wesentliche Erhöhung des Maximaldruckes zu bekommen, sind nach Injektion von 2 ccm Kampferöl etwa gleich groß, wie nach Einverleibung der nur halb so großen Menge Cardiazol. Bei letzterem sind die Aussichten für die Erreichung einer beträchtlichen Drucksteigerung erheblich größer als nach Injektion der gleichen Menge Kampferöl.

III. Wenden wir uns jetzt der Betrachtung der diastolischen Drucke zu, so ergeben sich in deren Verhalten gewichtige Unterschiede.

Verhalten des diast. Druckes	Anzahl der Patienten nach Injektion von:		
	1 ccm Ol. camph.	2 ccm Ol. camph.	1 ccm Cardiazol
Steigerung	22	27	14
Senkung	6	8	25
Unbeeinflußt	12	5	1

Wir entnehmen der Tabelle, daß im Verhalten des diastolischen Drucks nach Injektion von 1 bezw. 2 ccm Kampferöl wesentliche Abweichungen nicht bestehen, denn bei beiden Dosen sehen wir den Minimaldruck etwa gleich oft ansteigen, und auch die Zahl der Kurven, in denen er absinkt, ist gleich. Nach Injektion von 1 ccm Cardiazol aber fällt der Minimaldruck sehr viel häufiger.

IV. Nach Injektion von 1 ccm Kampferöl steigt der systolische Druck im Durchschnitt um 3 mm Hg, ebenfalls um 3 mm Hg nimmt der diastolische Druck zu. Die Amplitude erleidet demnach keine Veränderung. Ebenso ist nach Verabfolgung von 2 ccm Kampferöl keine Einwirkung auf die Amplitude nachweisbar. Nach Injektion von Cardiazol dagegen beträgt der durchschnittliche Zuwachs der Amplitude 9 mm Hg. Zu der bereits oben erwähnten systolischen Steigerung kommt beim Cardiazol durch Fallen des diastolischen Druckes eine Vergrößerung der Amplitude hinzu.

Die erhebliche Anregung der Herztätigkeit durch Cardiazol, insbesondere die Verstärkung der Druckamplitude wurde von Hildebrandt in tierexperimentellen Versuchen, sowohl am Kalt- wie am Warmblüterherzen, dargetan und von Krehl und Rueff klinisch bestätigt.

V. Die Wirkung hält bei allen 3 Mitteln im Durchschnitt gleich lang an, setzte aber bei Cardiazol wesentlich früher ein. Nach den Kampferinjektionen ist die Wirkung nach 19 bezw. 17 Minuten p. i. ersichtlich, während beim Cardiazol durchschnittlich schon nach 11 Minuten ein Erfolg festzustellen ist.

Strophantin 0,25 mg intravenös.

Strophantin, das Glykosid aus den verschiedenen Strophantusarten, hat den gleichen Wirkungscharakter und dieselben Angriffspunkte wie die Folia Digitalis.

Man erklärte sich lange Zeit die Wirkung dieser Drogen durch die infolge Verengerung großer Gefäßgebiete entstehende Blutdrucksteigerung und durch die Zunahme der Herzarbeit. Durch das Zusammenwirken dieser beiden Faktoren müßte man stets nach Einverleibung von digitalisähnlichen Substanzen eine Blutdrucksteigerung erwarten, wenn ihnen nicht noch

eine pulsverlangsamende Komponente eigen wäre, die der Druckerhöhung entgegensteht (Meyer-Gottlieb). Magnus und Gottlieb haben bei Hunden die pulsverlangsamende Vaguswirkung durch vorherige Atropininjektion beseitigt und sahen in der Tat auf intravenöse Einverleibung von Strophantin hin eine Steigerung des Blutdrucks bis über das Doppelte des normalen Wertes. Beim Menschen ist die intravenöse Injektion erst aufgenommen worden, seitdem Fränkel und Schwartz das Strophantin als ein sehr rasch und zuverlässig wirkendes Mittel empfohlen hatten.

Wir injizierten 19 Patienten 0,25 mg Strophantin Böhringer intravenös. Direkt nach der Injektion steigt der Maximaldruck an und bei einigen Kurven hält die Erhöhung bis zu 55 Minuten an. Nur einer der Kranken reagiert mit einer leichten systolischen Senkung, bei sechsen bleibt die Injektion ohne Einfluß. Auch der Minimaldruck steigt bei der Mehrzahl der Kurven an, bei einem Fall erfolgt ein Absinken des diastolischen Drucks und sieben bleiben refraktär. Ein Wachsen der Druckamplitude, wie es von Lust beobachtet ist, ist nach Injektion von nur 0,25 mg Strophantin nicht festzustellen.

Nur bei sechs Kranken zeigt sich eine einwandfreie Druckerhöhung über 15 mm Hg. Diese Kurven weisen ein auffallendes Schwanken auf; bei den nur mäßig steigenden Fällen ist es wohl vorhanden, aber naturgemäß weniger ausgesprochen. Manchmal folgt dem Druckanstieg ein Absinken des systolischen Drucks auf den Normalwert und dann erneut eine Steigungsphase. Die Resultate sind in den beiden Tabellen niedergelegt.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
6 Pat. um 10 mm 2 „ „ 15 „ 2 „ „ 20 „ 2 „ „ 25 „	1 Pat. um 10 mm	6 Patienten

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
6 Pat. um 5 mm 4 „ „ 10 „ 1 „ „ 15 „	1 Pat. um 10 mm	7 Patienten

Strophantin 0,5 mg, intravenös.

Nach der nunmehr folgenden intravenösen Injektion von 0,5 mg Strophantin reagieren alle 22 Patienten unmittelbar nach der Injektion mit einer, wenn z. T. auch nur geringen Steigerung des systolischen Drucks. Auch hier ist nach der Druckerhöhung öfters eine Senkung nachweisbar, der dann eine erneute Steigerung folgt. Der Druckanstieg hält meist über die Stunde der Beobachtung hinaus an.

In mehr als der Hälfte der Kurven ist diese intermittierende Druckerhöhung beträchtlich, denn bei 13 Kranken beträgt sie 15 mm Quecksilber und mehr.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
1 Pat. um 5 mm 8 „ „ 10 „ 8 „ „ 15 „ 5 „ „ 20 „		

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
3 Pat. um 5 mm 10 „ „ 10 „ 3 „ „ 15 „	1 Pat. um 5 mm 5 „ „ 10 „	

Der diastolische Druck steigt in 16 Fällen leicht mit an. Im Gegensatz zu den Versuchen mit 0,25 mg Strophantin, wo kein Absinken des Minimaldruckes festzustellen ist, sehen

wir hier bei der Dosis von 0,5 mg 6mal eine Vertiefung der Druckamplitude durch Senkung des diastolischen Drucks. Und zwar finden wir die diastolische Drucksenkung nur bei solchen Kurven, die systolisch einen wesentlichen Druckanstieg zeigen.

Eine Gegenüberstellung der beiden Versuchsreihen ergibt, daß nach Injektion von 0,25 mg Strophantin nur bei $^1/_3$ der Fälle eine wesentliche Erhöhung des Blutdrucks erfolgt. Nach Verabfolgung von 0,5 mg aber ist bei der Hälfte der Kurven der Druckanstieg beträchtlich. $^1/_3$ der Patienten zeigt nach Einverleibung von 0,25 mg Strophantin nur geringfügige Steigerungen, und das letzte Drittel bleibt vollständig unbeeinflußt. Nach Injektion von 0,5 mg dagegen ist stets eine Wirkung zu sehen. Außerdem kommt nach dieser Dosis bei den erheblich steigenden Kurven noch ein leichtes Anwachsen der Druckamplitude hinzu, wie sie von Lust und auch Höpffner nach intravenöser Injektion von 0,5 mg Strophantin viel ausgesprochener bei Kollapszuständen des Menschen beobachtet wurde.

Ephetonin 1 ccm (0,05 g) subkutan.

Die Mutterdroge der Ephedrapflanze war Jahrhunderte hindurch ein geschätzter Bestandteil der chinesischen Volksmedizin. Aber erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts ist man einer pharmakologischen Prüfung näher getreten. Als 1924 Chen und Schmidt auf die Verwandtschaft zwischen Ephedrin — einem Pflanzenstoff — und Adrenalin — einem tierischen Hormon — aufmerksam machten, wurden Beobachtungen gemacht, die dem Präparat wichtige Indikationsgebiete zuwiesen. 1926 gelang es der Firma Merck in Darmstadt, ein synthetisches Ephedrin, Ephetonin, herzustellen (Damler).

Die Ansichten über die pharmakologische Wirkungsweise des Ephedrins sind verschieden. Kreitmaier sah sowohl eine Verbesserung der Herzarbeit, wie eine Steigerung des Blutdrucks. Diese Drucksteigerung wieder ist nach Schaumann nicht als Folge der Herzwirkung anzusehen, sondern als reine Gefäßwirkung aufzufassen.

Blutdruckversuche mit Ephedrin stellten schon frühzeitig Miura, später Grahe und viele andere an. Auch bei dem künstlichen Ephetonin kommt Kreitmaier auf Grund ex-

perimenteller Ergebnisse zum Schlusse, daß kleine Ephetoningaben eine Förderung der Herzaktion und Erhöhung des Blutdrucks bewirken. Weiter stellte er fest, daß weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht irgend ein Unterschied in der pharmakologischen Wirkungsweise zwischen dem natürlichen optisch aktiven und dem synthetischen racemischen Ephedrin (Ephetonin) besteht. Im Gegensatz dazu sahen Petow und Wittkower bei peroraler Darreichung von Ephetonin eine schwächere Wirkung auf den Blutdruck des Menschen als nach der gleichen Menge Ephedrin. Und Foged fand sowohl nach peroraler wie bei subkutaner Verabfolgung von Ephetonin eine weniger konstante und weit geringere Drucksteigerung als nach der gleichen Dosis Ephedrin.

40 Patienten wurde je 1 ccm Ephetonin subkutan injiziert. Die drucksteigernde Wirkung des Mittels setzt nach 10—20 Minuten ein und erreicht nach weiteren 15—25 Minuten ihren Höhepunkt. Der damit erreichte maximale Wert stellt sich also im Durchschnitt erst etwa 30 Minuten p. i. ein. Auf dieser Druckhöhe verweilen die Kurven verschieden lang, um dann wieder langsam und gleichmäßig abzufallen. Bei 7 Patienten ist nach einer Stunde der Anfangswert wieder erreicht; die Erhöhungen betragen aber hier nicht mehr als 15—20 mm Hg. Bei der Hälfte der beobachteten Kranken schwindet die Steigerung erst innerhalb der zweiten Stunde p. i. Unter diesen Kurven befinden sich vornehmlich solche mit sehr beträchtlichen Steigerungen. Je größer die Erhöhung ist, desto länger bleibt sie in der Regel auch bestehen. In 2 Fällen dauert die Drucksteigerung bis zu 3 Stunden.

Nach der Tabelle sind 30 einwandfreie Drucksteigerungen von 15 55 mm Hg zu verzeichnen. Bei zwei Patienten ist sie nicht wesentlich. Nur 2 Kranke bleiben refraktär und 2 weitere antworten mit einer unbedeutenden Drucksenkung. Eine eigentliche inverse Druckreaktion konnten wir nicht feststellen, wie eine solche von Kreitmaier und anderen im Tierversuch auch nur nach toxischen Dosen zu erzielen war. Der diastolische Druck steigt in 27 Fällen an, bei vieren tritt eine Senkung des Minimaldrucks ein und 9 Patienten bleiben unbeeinflußt.

Auf ein derartiges Verhalten des Blutdrucks nach kleinen Ephetoningaben bei Menschen wiesen Berger, Ebster und Heuer hin.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
2 Pat. um 5 mm	2 Pat. um 5 mm	2 Patienten
4 „ „ 10 „		
8 „ „ 15 „		
5 „ „ 20 „		
9 „ „ 25 „		
2 „ „ 30 „		
2 „ „ 35 „		
1 „ „ 40 „		
1 „ „ 45 „		
1 „ „ 50 „		
1 „ „ 55 „		

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
9 Pat. um 5 mm	2 Pat. um 5 mm	9 Patienten
12 „ „ 10 „		
4 „ „ 15 „		
1 „ „ 25 „		
1 „ „ 30 „		

Während in unseren Versuchen Kampfer, Cardiazol und Strophantin auf den Blutdruck nervöser und organisch Kranker annähernd gleich wirken, ist nach Ephetonin ein abweichendes Verhalten zu konstatieren. Es erscheint uns deshalb zweckmäßig, die Patienten in zwei Gruppen einzuordnen, deren erste die Kranken mit nervösen Beschwerden aufnimmt, während die zweite alle Patienten mit organischen Leiden umfaßt.

Bei 26 mit nervösen Beschwerden behafteten Männern beträgt die mittlere Erhöhung des Blutdrucks nach Injektion von 1 ccm Ephetonin 24 mm, bei 14 organisch Kranken da-

gegen nur 18 mm. Erstere reagieren demnach mit etwas stärkerer Drucksteigerung. Aber auch die Dauer der Druckerhöhung ist bei ihnen länger, denn die Rückkehr des systolischen Druckes zum Ausgangswert wird durchweg erst in der zweiten Stunde nach der Injektion erreicht.

Auch das Alter hat einen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion. Bei jüngeren Leuten — bis zum 30. Lebensjahre — sehen wir durchschnittlich stärkere Erhöhungen wie bei Kranken jenseits der 30 er Jahre. Diese Erscheinung ist zu beobachten gleichgültig ob es sich um Patienten mit nervösen oder organischen Krankheiten handelt. So sehen wir als Mittelwerte bei jüngeren nervösen Kranken eine Drucksteigerung von 29 mm Quecksilber, bei älteren dagegen eine Erhöhung von nur 20 mm. Ebenso ist es bei den organisch Erkrankten. Für die jüngeren Individuen fanden wir eine durchschnittliche Erhöhung von 25 mm Hg, für die älteren lag der Mittelwert bei 16 mm Hg.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei unseren Versuchen jüngeren Leuten eine stärkere Drucksteigerung nach Ephetonin zukommt als älteren. Außerdem scheint Ephetonin bei Kranken mit Leiden nervöser Natur stärker zu wirken als bei solchen mit organischen Krankheiten.

Adrenalin 0,5 mg subkutan.

Adrenalin ist schon lange als Erregungsmittel für das Herz bekannt, da es die sympatischen Accelleransendigungen reizt. Gleichzeitig ist es ein erregendes Mittel für die Endapparate der Vasokonstriktoren in der Gefäßwand. Die dadurch bewirkte Gefäßverengerung wirkt sich besonders in den inneren Organen aus, und das namentlich aus dem geräumigen Gefäßgebiet des Unterleibs verdrängte Blut führt zur Drucksteigerung (Meyer-Gottlieb).

40 Patienten wurde 0,5 mg Adrenalin subkutan injiziert. Die Ergebnisse geben die beiden nebenstehenden Tabellen wieder.

Maximaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
3 Pat. um 5 mm	1 Pat. um 5 mm	4 Patienten
4 „ „ 10 „	2 „ „ 10 „	
10 „ „ 15 „	3 „ „ 15 „	
8 „ „ 20 „	1 „ „ 20 „	
1 „ „ 25 „	1 „ „ 25 „	
1 „ „ 30 „		
1 „ „ 35 „		

Minimaldruck

Steigerung	Senkung	Unbeeinflußt
3 Pat. um 5 mm	5 Pat. um 5 mm	7 Patienten
3 „ „ 10 „	12 „ „ 10 „	
	7 „ „ 15 „	
	2 „ „ 20 „	
	1 „ „ 25 „	

Von diesen Patienten reagieren 28 nach Injektion von Adrenalin mit einer systolischen Drucksteigerung, 8 mit einer Senkung, und bei vieren bleibt der Druck normal. Der diastolische Druck zeigt nahezu ein entgegengesetztes Verhalten. Nur 6 Kranke weisen ein Anwachsen des Minimaldruckes auf, 7 bleiben refraktär und bei 27 Patienten erfolgt eine diastolische Drucksenkung.

Auf dieses Sonderverhalten des Blutdrucks nach Adrenalin ist öfters, so auch von Hornig hingewiesen worden. Der Ansicht von Dressel, der systolische Druck sinke beim Vagotoniker zunächst unter den Ausgangspunkt, um erst später anzusteigen, wird von Nachuntersuchern nicht beigetreten. Auch ein Sinken des Maximaldrucks unter den Anfangswert nach Ablauf der Drucksteigerug, wie es von Hess und anderen beschrieben wurde, ist bei den von mir untersuchten Fällen nur vereinzelt (3 mal), und da nicht sehr ausgesprochen, festzustellen. Jedoch hat neuerdings Krawkow bei Versuchen an entzündeten Gefäßen beobachtet, daß nach einer kurzdauernden Verengerung eine Erweiterung der Gefäße und

damit Blutdrucksenkung folgt. Hornig berichtet, daß nach Adrenalineinwirkung der systolische Druck etwas schneller ansteigt als der diastolische, was bei unseren Kurven nicht zutrifft. Auch ist nicht festzustellen, daß die prozentuale Erhöhung des Blutdrucks nach der Adrenalininjektion um so höher ist, je niedriger der Anfangsdruck war, wie das Faber und Schon mitgeteilt haben.

Von den 40 mit Adrenalin behandelten Kranken reagieren 5, die im Alter von 58–71 stehen, mit einer systolischen Drucksenkung bis zu 15 mm. Auf eine derartige ungewöhnliche Wirkung des Adrenalins im höheren Alter machten auch Arnstein und Schlesinger aufmerksam.

Kylin und nach ihm Kauffmann haben diese inverse Blutdruckreaktion auch bei essentieller Hypertonie gefunden. Von den oben erwähnten Kurven mit systolischer Drucksenkung stammten 3 von einem Patienten mit essentieller Hypertension. Bei einem Anfangsdruck von 144–160 mm Hg zeigt sich bei drei innerhalb einer Woche vorgenommenen subkutanen Adrenalininjektionen ein Absinken des systolischen Drucks um 25, 20 und 10 mm Hg. Im Laufe der klinischen Behandlung erreicht der Blutdruck eine Höhe von 125 mm Hg. Bei der nun stattgehabten 4. und 5. Injektion erzielten wir eine – und deshalb erwähnen wir den Fall besonders – „normale" Adrenalinblutdruckreaktion: eine Drucksteigerung um 20 bezw. 25 mm Hg.

Den diastolischen Druck sehen wir bei 27 Patienten absinken, und von diesen 27 sind auffallenderweise 22 funktionell erkrankt. Wie aus den Beobachtungen Schellongs hervorgeht, tritt bei der Mehrzahl jugendlicher Vasoneurotiker sogar schon nach geringer körperlicher Arbeit eine abnorm starke Senkung des Minimaldrucks ein.

Die Wirkung der Adrenalininjektion setzt innerhalb 5–20 Minuten ein und ist nach 10–40 Minuten vollkommen abgeklungen.

Auch hier ist ein Einfluß des Alters auf die Höhe der Reaktion zu beobachten. Am besten sprechen jüngere Lebensalter an, weniger groß ist der Erfolg bei älteren Leuten, worauf Arnstein und Schlesinger ebenfalls hingewiesen haben. So beträgt in unseren Versuchen die mittlere Er-

höhung bei Patienten unter 30 Jahren 18 mm Quecksilber, während die durchschnittliche Steigerung bei Leuten jenseits des 30. Lebensjahres nur 13 mm Quecksilber ausmacht.

Vergleichen wir nun die Ergebnisse, die wir nach Injektion von 1 g Ephetonin und 0,5 mg Adrenalin erhielten. Nach Ephetonin steigt der systolische Druck konstanter als nach Verabfolgung von Adrenalin. Bei diesem wieder hat man mit der inversen Reaktion zu rechnen.

Verhalten des syst. Drucks	Anzahl der Patienten nach Injektion von:	
	Ephetonin	Adrenalin
Steigerung	36 Patienten	28 Patienten
Senkung	2 „	8 „
Unbeeinflußt	2 „	4 „

Auffällige Unterschiede bestehen zwischen Ephetonin und dem Adrenalin im Verhalten des diastolischen Drucks. Die nachstehende Tabelle läßt erkennen, daß der Minimaldruck nach Injektion von Ephetonin in der Mehrzahl der Kurven ansteigt, nach Adrenalin dagegen meist fällt.

Verhalten des diast. Drucks	Auzahl der Patienten nach Injektion von:	
	Ephetonin	Adrenalin
Steigerung	27 Patienten	6 Patienten
Senkung	4 „	27 „
Unbeeinflußt	9 „	7 „

Die Druckamplitude wird nach Adrenalininjektion größer. In dieser Beziehung steht das Adrenalin dem Cardiazol nahe.

Die Wirkung setzt bei beiden Medikamenten zur gleichen Zeit ein, doch steigt die Kurve nach Ephetonineinverleibung langsamer an als nach Adrenalin und übertrifft bei den von uns verwandten Dosen das Adrenalin an Dauer und Höhe der Drucksteigerung. Beiden Substanzen gemeinsam scheint das bessere Ansprechen jüngerer Leute und das Ephetonin zeigt bei Kranken mit Beschwerden nervöser Art einen höheren Ausschlag der Drucksteigerung, was beim Adrenalin nicht besonders ausgesprochen ist.

Zusammenfassung:

Bei der Wahl drucksteigernder Mittel ist nach unseren Beobachtungen zu berücksichtigen, daß Cardiazol und Adrenalin ein Anwachsen der Druckamplitude bewirken. Mit Ephetonin ist fast immer eine drucksteigernde Wirkung zu erzielen und meist auch eine Erhöhung des Minimaldrucks. Desgleichen steigt der diastolische Druck bei kleinen Dosen Strophantin mit an, bei größeren Gaben läßt sich öfters eine Verbreiterung der Amplitude nachweisen. Ephetonin wirkt anhaltender als Adrenalin. Beide wirken anscheinend auf jüngere Individuen, Ephetonin auch auf Kranke mit nervösen Leiden besser.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Voit für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. Woenckhaus, Oberarzt der Klinik, der mir jederzeit ein hilfsbereiter Berater war und unter dessen Leitung die Arbeit entstand.

Literatur.

1. Külbs: Handbuch der inneren Medizin.
2. Romberg: Lehrbuch der Herzkrankheiten.
3. Jagic: Herzkrankheiten.
4. Meyer-Gottlieb: Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie.
5. Penzoldt: Klinische Arzneibehandlung.
6. Korotkow: Aus Brugsch und Schittenhelm: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 3. Aufl. 1916. S. 185.
7. Wiedemann: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharm. Bd. 6, S. 216.
8. Fröhlich und Pollak: Kampferstudien: Die Herzwirkung des Kampfers. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 86. S. 104.
9. Winterberg: Über Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampfer. Zeitschrift für exp. Phath. und Pharm. 1906. Bd. 3, S. 183.
10. Gottlieb: Zur Herzwirkung des Kampfers. Zeitschrift f. exp. Path. und Pharm. 1905. Bd. 2, S. 384.
11. Seligmann: Über den Einfluß des Kampfers auf das Warmblüterherz. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1905. Bd. 52, S. 333.
12. Pellacani: Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1883. Bd. 17.
13. Pässler: Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 64.
14. Junkmann: Beiträge zur Leistung des isolierten Froschherzens. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 96, S. 79.
15. Joachimoglu: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des l-, d- und i-Kampfers. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 80, S. 259.
16. Schmidt, Hildebrandt u. Krehl: Über Cardiazol. Klin. Wochenschrift Nr. 35. 1925.
17. Eichler und Hildebrandt: Cardiazol, Wirkung auf den Kreislauf. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 116, S. 110.
18. Rueff: Über klinische Erfahrungen mit Cardiazol. Klin. Wochenschrift 1925, Nr. 35.
19. Gottlieb und Magnus: Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 47, S. 143.
20. Fränkel und Schwarz: Arch. f. exp. Pharm. und Path. 1906. Bd. 57, S. 79.

21. Fleischmann und Wjasmensky: Über intravenöse Strophantintherapie bei Verwendung von g-Stropantinum cryst. Thoms. Deutsch. Med. Wochenschrift 1909, Nr. 21.
22. Lust: Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Strophantintherapie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92.
23. Höpffner: Beiträge zur intravenösen Strophantintherapie. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92, S. 458.
24. Chen und Schmidt: } Zitiert nach Kreitmaier Arch. f. exp. Path.
25. Grahe: } und Pharm. Bd. 120.
26. Damler: Ephedra-Alkaloide. Merks Jahresberichte 1927.
27. Kreitmaier: Die pharmakologische Wirkung des Ephedrins. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 120, S. 189.
28. Miura: Vorläufige Mitteilung über Ephedrin, ein neues Mydriatikum. Berliner klin. Wochenschrift 1887, Nr. 38, S. 707.
29. Kreitmaier: Über einen synthetischen Körper mit der Wirkung des natürlichen Ephedrins. Münchener Med. Wochenschrift 1927, Bd. 5.
30. Schaumann: Über den Wirkungsmechanismus des Ephedrins und den Unterschied in der Wirkungsstärke zwischen seinen Isomeren. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 138, S. 208.
31. Petow und Wittkower: Über Ephetonin. Münch. Med. Wochenschrift 1927. S. 767.
32. Foged: Die blutdrucksteigernde Wirkung des Ephedrins und Ephetonins. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 159, S. 328.
33. Berger, Ebster und Heuer: Wirkung des Ephetonins auf Blutdruck, Blutbild und Hautgefäße. Münch. Med. Wochenschrift. Nr. 31, S. 1317.
34. Hornig: Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Zeitschrift f. klin. Medizin 1924. Bd. 98.
35. Dressel: Die Neurosen des vegetativen Nervensystems. Ergebnisse der gesamten Medizin. 1921. Bd. 2.
36. Faber und Schon: Über pharmakologische Funktionsproben mit besonderer Berücksichtigung auf die Neurasthenie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83, S. 405.
37. Kawkow: Über die funktionellen Veränderungen des Gefäßsystems der Tiere und Menschen bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Klin. Wochenschr. Nr. (9) 10. S. 415.
38. Arnstein und Schlesinger: Ungewöhnliche Wirkung des Adrenalin im höheren Lebensalter. Wiener klin. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
39. Kylin: Die Adrenalin-Blutdruckreaktion bei Hypertonisten. Zentralblatt für innere Medizin 1922. S. 329.
40. Kauffmann: Klinisch experimentelle Untersuchungen zum Krankheitsbild der arteriellen Hypertension. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 100. S. 713.
41. Schellong: Das Verhalten des diastolischen Blutdrucks nach Körperarbeit und seine klinische Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 29.

Lebenslauf.

Am 13. Dezember 1906 wurde ich zu Zweibrücken geboren. Ich besuchte die dortige Oberrealschule und erhielt im Frühjahr 1926 das Zeugnis der Reife. Dann widmete ich mich dem Studium der Medizin. Die 4 vorklinischen Semester verbrachte ich in Gießen, woselbst ich im März 1928 die ärztl. Vorprüfung bestand. Während der 6 klinischen Semester besuchte ich die Universitäten Wien (1 Semester) Berlin (2 Semester) und Gießen (3 Semester). Im Juni 1931 bestand ich in Gießen das ärztliche Staatsexamen.